

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 409/12

(11) 공개번호 특2001-0012227
(43) 공개일자 2001년02월 15일

| | | | |
|---------------|---|-------------|---------------|
| (21) 출원번호 | 10-1999-7010176 | | |
| (22) 출원일자 | 1999년11월04일 | | |
| 번역문제출일자 | 1999년11월04일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/SE1998/00792 | (87) 국제공개번호 | WO 1998/50380 |
| (86) 국제출원출원일자 | 1998년04월28일 | (87) 국제공개일자 | 1998년11월12일 |
| (81) 지정국 | AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 갈 스웨덴 핀란드 사이프러스 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북 한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽 고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키 스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미 국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스 웨덴 싱가포르 가나 감비아 기네비소 | | |
| (30) 우선권주장 | 9701682-8 1997년05월05일 스웨덴(SE) | | |
| (71) 출원인 | 아스트라 약티에볼라그 클래스 빌헬름스 스웨덴 에스-151 85 소델탈제 베스트라 멜라렌함넨 9 | | |
| (72) 발명자 | 맥도날드, 제임스 미국14603뉴욕주로체스터피.오.박스20890아스트라아쿠스유에스에이,인크. 매츠, 제임스 미국14603뉴욕주로체스터아스트라아쿠스유에스에이,인크. 세익스피어, 윌리엄 미국01701매사추세츠주프레밍햄더비스트리트7 | | |
| (74) 대리인 | 주성민, 김영 | | |

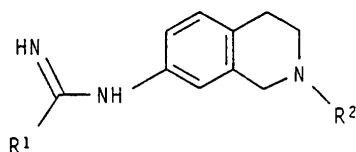
심사청구 : 없음

(54) 화합물

요약

본 발명은 하기 화학식 (1)의 신규 화합물 및 그의 광학 이성질체 및 라세미체 및 그의 제약학상 허용되는 염, 뿐만 아니라 이들의 제조 방법, 이들을 함유하는 조성물, 및 이들의 치료법에서의 용도에 관한 것이다.

<화학식 1>



상기 식 중,

R¹은 2-티에닐 또는 3-티에닐 고리를 나타내고,

R^2 는 C 1 내지 4 알킬을 나타낸다.

상기 화합물은 산화질소 신타아제의 뉴런 이소형태의 선택적 억제제이다.

색인어

산화질소, 신타아제, 뉴런, 억제제, 이소형태.

명세서

기술분야

본 발명은 신규 아미딘 유도체, 이의 제조 방법, 이를 함유하는 조성물 및 이의 치료법에서의 용도에 관한 것이다.

배경기술

산화질소는 포유동물 세포 내에서 L-아르기닌으로부터 특정 산화질소 신타아제(NOSs)의 작용에 의해 생산된다. 이들 효소는 2개의 뚜렷이 구별되는 군- 구성 NOS(cNOS) 및 유도 NOS(iNOS)으로 나뉜다. 현재, 2개의 구성 NOSs 및 1개의 유도 NOS가 동정되어 있다. 구성 NOSs 중에서, 내피 효소(ecNOS)는 평활근 이완 및 혈압 및 혈류의 조절과 관계있는 한편, 뉴런 효소(ncNOS)는 신경 전달물질로서 작용하여 뇌빈혈과 같은 각종 생물학적 기능의 조절에 관여하는 듯하다. 유도 NOS는 염증성 질병의 발병에 관련되어 왔다. 그러므로 이들 효소의 특이적 조절은 광범위의 질병 상태의 치료에 상당한 잠재성을 제공할 것이다.

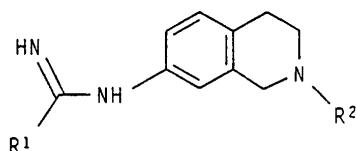
각종 구조를 갖는 화합물들이 NOS의 억제제로서 기재되어 왔고, 이들의 치료법에서의 용도가 청구되어 왔다 [예, 국제 특허 공보 제95/09619호 (The Wellcome Foundation) 및 동 제95/11231호(G. D. Searle) 참조]. 본 출원인은 이미 국제 특허 공보 제95/05363호 및 동 제96/01817호에서 뉴런 효소인 ncNOS의 억제에 대한 어느 정도의 선택성을 나타내는 NOS 억제제인 아미딘 유도체를 개시하였다.

본 발명자들은 이제 국제 특허 공보 제96/01817호의 포괄적인 영역 내에는 속하지만, 동 제96/01817호에서 구체적으로 예시되지 않은 일군의 아미딘을 개시하고자 한다. 이들 화합물은 놀라울 정도로 유리한 성질을 나타내며 본 출원의 주제이다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라 하기 화학식 (1)의 화합물 및 그의 광학 이성질체 및 라세미체 및 그의 제약학상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 1



상기 식 중,

R^1 은 2-티에닐 또는 3-티에닐 고리를 나타내고,

R^2 는 C 1 내지 4 알킬을 나타낸다.

바람직하게는 R^1 은 2-티에닐을 나타낸다.

본 발명의 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다.

N-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드,

N-(2-이소프로필-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드,

N-(2-에틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드,

N-(2-프로필-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드,

N-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)-3-티오펜카르복시미다미드,

N-(2-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드 및 그의 제약학상 허용되는 염.

본 발명의 보다 특히 바람직한 화합물은 N-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드 및 그의 제약학상 허용되는 염이다.

다른 식으로 언급되지 않는 한 본원에 제시된 "C 1 내지 4 알킬"이란 용어는 탄소 원자수 1 내지 4의 직

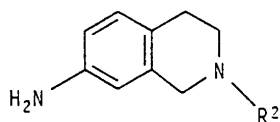
쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 이러한 기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸 및 t-부틸이 있다.

본 발명은 염, 특히 산 부가염 형태의 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 적합한 염은 유기 및 무기 산으로 형성되는 것이다. 비록 제약학상 허용되지 않는 산의 염이 해당 화합물의 제조 및 정제에 이용될 수 있다 하더라도, 상기 산 부가염은 통상적으로 제약학상 허용될 것이다. 따라서, 바람직한 염으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 메탄술폰산 및 벤젠술폰산으로부터 제조되는 것이다.

본 발명에 따라,

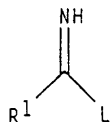
(a) 하기 화학식 (II)의 대응 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 산 부가염과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조하거나,

화학식 II



(상기 식 중, R²는 상기 정의한 바와 같음)

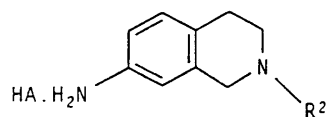
화학식 III



(상기 식 중, R¹은 상기 정의한 바와 같고, L은 이탈기임)

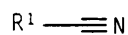
(b) 하기 화학식 (IV)의 대응 화합물을 하기 화학식 (V)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조하거나,

화학식 IV



(상기 식 중, R²는 상기 정의한 바와 같고, HA는 산임)

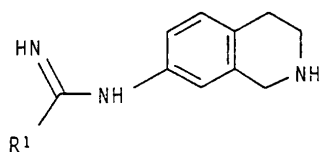
화학식 V



(상기 식 중, R¹은 상기 정의한 바와 같음)

(c) 하기 화학식 (VI)의 화합물을 하기 화학식 (VII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조하거나, 또는

화학식 VI



(상기 식 중, R^1 은 상기 정의한 바와 같음)

화학식 VII

$R^2 - L$

(상기 식 중, R^2 는 C 1 내지 4 알킬을 나타내고, L은 이탈기임)

(d) 화학식 (VI)의 화합물을 포름알데히드 및 포름산과 반응시켜 R^2 가 메틸을 나타내는 화학식 (I)의 화합물을 제조하고,

바람직하거나 또는 필요한 경우 생성된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 다른 염을 그의 제약학적 허용되는 염으로 전환시키거나 또는 그 반대로 전환시키고, 바람직한 경우 생성된 화학식 (I)의 화합물을 그의 광학 이성질체로 전환시키는 것을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 광학 이성질체 및 라세미체 및 그의 제약학적 허용되는 염의 제조 방법을 추가로 제공한다.

(a) 방법에서, 반응은 적합한 용매, 예를 들면 N-메틸-2-피롤리딘 또는 저급 알칸올 예를 들면 에탄올, 이소프로판올 또는 3급 부탄올 중에서 반응물들의 혼합물을 실온 및 용매의 환류 온도 사이의 온도에서 교반시킬 때 발생할 것이다. 반응 시간은 특히 용매 및 이탈기의 성질에 의존하게 되고, 48시간 이하일 수 있지만, 전형적으로는 1 내지 24시간일 것이다. L이 나타낼 수 있는 적합한 이탈기로는 티오알킬, 술폰, 트리플루오로메틸, 할로겐화물, 알킬 알콜, 아릴 알콜 및 토실기를 들 수 있고, 나머지는 문헌 [Advanced Organic Chemistry', J. March (1985) 3rd Edition, page 315]에 인용되어 있으며 당 업계에 공지되어 있다.

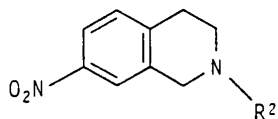
(b) 방법에서, 반응은 바람직하게는 2종의 화합물의 혼합물을 적합한 용매 존재 하에 수 시간 동안 환류시켜 반응 온도가 촉합이 용이하게 일어나도록 충분히 높지만 형성된 아미딘을 분해시킬 정도로 충분히 높지는 않도록 함으로써 수행된다. 반응 온도는 실온 내지 약 250 °C로 변할 수 있지만, 약 100 °C 내지 200 °C의 온도에서 반응을 수행하는 것이 바람직하다. 본 발명자들은 o-디클로로벤젠이 특히 적합한 용매임을 알게 되었다. 본 발명자들은 또한 종종 4-디메틸아미노피리딘을 촉매로서 첨가하는 것이 유용함을 알게 되었다. 냉각시, 2개의 층들이 형성되며, 용매는 기울여 따라낼 수 있고, 반응물은 수성 염기를 첨가하여 마무리처리하였다. 별법으로는, 반응물들이 용매 중에 가용성인 경우, 용매를 진공 하에 증발시켜 버릴 수 있고, 반응 혼합물은 물을 첨가하여 마무리처리하였다. 산 HA는 유기 또는 무기산, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산, 락트산, 숙신산, 푸마르산, 말산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산 또는 메탄술폰산일 수 있다. 본 발명자들은 HA가 할로겐화수소산인 것을 선호한다.

(c) 방법에서, 반응은 표준 조건 하에서, 예를 들면 적합한 온도, 전형적으로는 실온에서 72시간 이하 동안 또는 반응이 완료될 때까지 염기성 조건 하에서 DMF와 같은 불활성 용매 중에서 2개의 화합물을 반응시킴으로써 발생할 것이다. 본 발명자들은 화학식 (VII)의 화합물과 반응시키기 전에 아민을 NaH로 처리하는 것이 바람직함을 자주 알게 되었다. 적합한 이탈기 L은 상기에서 언급하였다. 본 발명자들은 L이 할로겐화물, 특히 브롬화물을 나타내는 것을 선호한다.

(d) 방법에서, 반응은 전형적으로는 반응 혼합물을 4시간 이하 동안 또는 반응이 완료될 때까지 환류시킬 때 발생할 것이다.

화학식 (I)의 화합물의 염은 유리 염기 또는 염, 거울상 이성질체, 호변 이성질체 또는 이들의 보호된 유도체들을 1 당량 이상의 적합한 산과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 반응은 염이 불용성인 용매 또는 매질 중에서 수행되거나 또는 염이 가용성인 용매 중에서 수행한 후 용매를 진공 하에 제거하거나 또는 동결 건조시킬 수 있다. 적합한 용매의 예로는 물, 디옥산, 에탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 반응은 복분해 반응일 수 있거나 또는 이온 교환수지 상에서 수행될 수 있다.

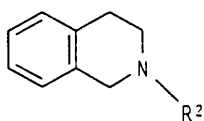
화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (VIII)의 대응 화합물을 환원시켜 제조할 수 있다.

화학식 VIII

(상기 식 중, R^2 는 상기 정의한 바와 같음)

환원 반응은 다수의 조건, 예를 들면 문헌 [J.March "Advanced Organic Chemistry" page 1103-1104]에 기재되어 있는 조건 하에서 수행될 수 있다. 이들은 촉매 수소첨가, Zn, Sn 또는 Fe 금속, AlH_3-AlCl_3 , 술 파이드 등의 사용을 포함한다. 본 발명자들은 대기압에서 팔라듐 및 탄소 촉매 존재하에 반응이 완료될 때까지, 전형적으로는 3 내지 6 시간 동안 수소첨가시키거나 또는 아세트산 및 메탄올 중에서 아연 금속을 사용하여 환원시킴으로써 반응을 수행하는 것을 선호한다.

화학식 (VIII)의 화합물은 하기 화학식 (IX)의 화합물의 니트로화 반응에 의해 제조될 수 있다.

화학식 IX

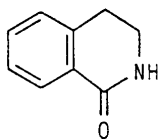
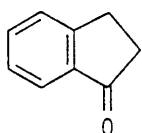
(상기 식 중, R^2 는 상기 정의한 바와 같음)

니트로화 반응은 당 업계의 통상의 숙련인에 공지되어 있는 조건 하에서, 예를 들면 임의적으로는 불활성 유기 용매 중에서 질산 및 황산 또는 질산칼륨 및 황산의 처리시에 발생할 것이다.

화학식 (IX)의 화합물의 카르보닐 또는 디카르보닐 유도체의 니트로화 반응에 의해 화학식 (VIII)의 화합물을 제조하는 것이 또한 편리할 수 있으며, 니트로화된 카르보닐 또는 디카르보닐 유도체는 예를 들면 디보란을 사용하여 목적하는 화학식 (VIII)의 화합물로 환원될 수 있다.

화학식 (VIII) 및 (IX)의 화합물 및 상기 기재한 화학식 (IX)의 화합물의 특정 카르보닐 및 디카르보닐 유도체는 또한 이고리형 헤테로고리형 화합물의 다수의 제조 방법들 중의 하나에 의해 제조될 수도 있다.

따라서 하기 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XI)의 고리형 케톤을 산 중 소듐 아지드로 처리함으로써 고리 확장하여 제조할 수 있다 (Grunewald and Dahanukar, J. Heterocyclic Chem., 1994, 31, 1609-1617).

화학식 X**화학식 XI**

화학식 (X)의 화합물이 또한 바람직하게는 니트로화된 형태로 제조될 수 있음이 당업자들에게 명백할 것이다. 니트로화 반응은 비니트로화 유사체를 표준 조건 하에서 질산 및 황산 또는 질산칼륨 및 황산으로 처리함으로써 달성할 수 있다.

중간체 화합물들은 그 자체로서 또는 보호된 형태로 제조될 수 있다. 특히, 아민기가 보호될 수 있다.

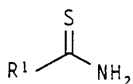
적합한 보호기들은 표준 문헌 [Greene & Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition (1991)]에 기재되어 있다. 언급할 수 있는 아민 보호기로는 알킬옥시카르보닐, 예를 들면 t-부틸옥시카르보닐, 페닐알킬옥시카르보닐, 예를 들면 벤질옥시카르보닐, 또는 트리플루오로아세테이트를 들 수 있다. 탈보호는 통상적으로는 수성 염기 또는 수성 산의 처리에 발생할 것이다.

R^2 가 C 1 내지 4 알킬을 나타내는 화학식 (VIII) 및 (IX)의 화합물이 또한 상기한 방법 (c)에 따라 대응 N-H 화합물의 알킬화 반응에 의해 제조될 수 있다.

화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물의 제조에 대하여 설명한 바와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물은 염기의 처리에 의해 화학식 (II)의 대응 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (II)의 화합물은 양성자성 산 HA, 예를 들면 상기 열거한 것들 중의 하나의 처리에 의해 화학식 (IV)의 대응 화합물로 전환될 수 있다.

화학식 (III)의 화합물은 공지되어 있거나 또는 공지되어 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, L이 티오알킬을 나타내는 화학식 (III)의 화합물은 당 업계의 통상의 숙련인에게 공지되어 있는 조건 하에서 하기 화학식 (XII)의 대응 티오아미드의 알킬할로겐화물의 처리에 의해 제조될 수 있다.

화학식 XII



(상기 식 중, R^1 은 상기 정의한 바와 같음)

별법으로는, L이 티오알킬인 화학식 (III)의 화합물의 산 부가염은 디클로로메탄 또는 디에틸 에테르와 같은 용매 중에서 화학식 (V)의 니트릴의 알킬 티올 및 산, 예를 들면 염산과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

화학식 (V), (VII), (X), (XI) 및 (XII)의 화합물은 공지되어 있거나, 또는 그 자체가 공지되어 있는 종래 방법에 의해 제조될 수 있다.

표준 문헌 [Greene & Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition (1991)]에 기재되어 있는 보호기를 사용하여 중간체 화합물 내의 아민 또는 기타 반응성 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있음이 당 업계의 통상의 숙련인들에게 명백할 것이다. 적합한 아민 보호기들은 상기에서 언급하였다.

본 발명의 화합물 및 중간체들은 그들의 반응 혼합물로부터 분리될 수 있고, 필요할 경우 표준 기술을 사용하여 추가로 정제될 수 있다.

화학식 (I)의 화합물은 호변 이성질체, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이들 모두는 본 발명의 영역 내에 포함된다. 각종 광학 이성질체는 종래 기술, 예를 들면 분별 결정화 또는 HPLC를 사용하여 화합물의 라세미 혼합물의 분리에 의해 분리될 수 있다. 별법으로는, 개개의 거울상 이성질체는 라세미화를 유발하지 않는 반응 조건 하에서 광학적으로 활성인 적절한 출발 물질의 반응에 의해 제조될 수 있다.

중간체 화합물은 또한 거울상 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 정제된 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체 또는 혼합물로서 사용될 수 있다.

화학식 (I)의 화합물은 유용한 산화질소 신타아제 억제 활성을 갖고, 특히, 산화질소 신타아제의 뉴런 이소형태의 억제에 대한 양호한 선택성을 나타낸다. 따라서, 이들은 산화질소 신타아제에 의한 산화질소의 합성 또는 과합성이 공헌하게 되는 사람의 질병 또는 상태의 치료 또는 예방에 유용하다. 이들 질병 또는 상태의 예로는 심박동정지, 발작 및 신생아 저산소증의 경우에서와 같은 저산소증, 허혈, 저산소증, 저혈당증, 간질과 같은 장애 및 외상(예를 들면 척수 및 머리 손상)에서의 신경 변성 및(또는) 신경 과사를 포함하는 신경변성 상태, 고압 산소 경련 및 독성, 치매, 예를 들면 초로기 치매, 알츠하이머병 및 AIDS 관련 치매, 시데남 무도병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측색 경화증, 코르사코프병, 뇌 혈관 장애, 수면 장애, 정신분열증, 불안증, 억울증, 계절 영향적 질병, 시차증과 관계있는 치우, 생리전증후군(PMS)과 관련된 울병 또는 기타 증상, 불안증 및 패혈증성 속을 들 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 급성 또는 만성 염증 또는 신경성 통증 또는 중추 기원의 통증의 치료 및 완화, 및 염증의 치료 또는 예방에 유용하다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 아편제 및 디아제핀에 대한 내성의 예방 및 역전, 약제 탐닉의 치료 및 편두통 및 다른 혈관성 두통의 치료에 활성을 나타낼 것으로 기대된다. 본 발명의 화합물은 또한 유용한 면역억제 활성을 나타낼 수도 있고, 위장 운동성 장애의 치료 및 분만의 유도에도 유용할 수 있다. 본 화합물은 또한 산화질소 신타아제를 발현시키는 암의 치료에도 유용할 수 있다.

화학식 (I)의 화합물은 저산소증 또는 발작 또는 허혈 또는 신경변성 상태 또는 정신분열증 또는 편두통의 치료 또는 예방, 또는 아편제 및 디아제핀에 대한 내성의 예방 및 역전, 또는 약제 탐닉의 치료, 또는 통증의 치료, 및 특히 저산소증 또는 발작 또는 허혈 또는 신경변성 장애 또는 정신분열증 또는 통증의 치료 또는 예방에 특히 유용할 것으로 기대된다. 본 발명자들은 저산소증, 허혈, 발작, 통증, 정신분열증, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 근위축성 측색 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택된 상태에 특히 관심이 있다.

파킨슨병 치료의 경우, 화학식 (I)의 화합물은 단독으로 또는 L-도파와 같은 기타 약제와의 혼합물로서 특히 유용할 것으로 기대된다.

통증 치료의 경우, 화학식 (1)의 화합물은 단독으로 또는 아편제, 특히 모르핀과 같은 기타 약제와의 혼합물로서 특히 유용할 것으로 기대된다.

예방은 해당 질병 또는 상태의 이전의 증상 발현을 겪거나 또는 다르게는 상기 질병 또는 상태의 위험이 증가되어 있는 것으로 간주되는 사람의 치료에 대하여 특히 두드러진다. 특정 질병 또는 상태 발현의 위험이 있는 사람으로는 일반적으로 그 질병 또는 상태에 대한 가계 병력을 갖는 사람 또는 유전적 검사 또는 선별(screening)에 의해 상기 질병 또는 상태를 발현시키지 않기 특히 쉬운 것으로 확인된 사람을 들 수 있다.

따라서, 본 발명의 추가의 면에 따르면, 본 발명자들은 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (1)의 화합물, 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체, 또는 그의 제약학적 허용되는 염을 제공한다.

본 발명의 또다른 일면에 따라, 본 발명자들은 상기한 질병 또는 상태의 치료 또는 예방용 의약의 제조에 사용되는 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학적 허용되는 염의 용도, 및 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학적 허용되는 염의 치료 유효량을 상기 질병 또는 상태를 일으키기 쉽거나 또는 질병을 앓는 사람에게 투여하는 것을 포함하는, 상기한 질병 또는 상태 중의 어느 하나의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

상기한 치료 적용을 위하여, 투여되는 투여량은 물론 사용된 화합물, 투여 방식 및 목적하는 치료와 함께 변하게 된다. 그러나, 일반적으로 1일 당 0.5 mg 내지 2000 mg(활성 성분으로서 측정함)의 1일 투여량, 특히 2 mg 내지 500 mg의 1일 투여량으로 화합물이 사람에게 투여되는 경우 만족스러운 결과가 얻어진다.

화학식 (1)의 화합물 및 이들의 광학 이성질체 및 라세미체 및 그의 제약학적 허용되는 염은 자체로, 적절한 의약 제제의 형태로 사용될 수 있다. 투여는 장내(경구, 설하 또는 직장내 포함), 비강내 또는 국소 또는 다른 비경구 경로에 의할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 제약 제제의 선택 및 제조에 대한 종래의 방법은 예를 들면 문헌 ["Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988]에 기재되어 있다.

본 발명에 따르면, 바람직하게는 화학식 (1)의 화합물 또는 이들의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학적 허용되는 염 95 중량% 미만, 보다 바람직하게는 50 중량% 미만을 제약학적 허용되는 희석제 또는 담체와의 혼합물로서 포함하는 제약 제제가 제공된다. 제제는 또한 임의적으로는 제2의 약물학적 활성 성분, 예를 들면 L-도파, 또는 아편 진통제, 예를 들면 모르핀을 함유할 수도 있다.

본 발명자들은 또한 성분들을 혼합하는 것을 포함하는 상기 제약 제제의 제조 방법을 제공한다.

상기 희석제 및 담체의 예로는 정제 및 당제의 경우, 락토오스, 전분, 활석, 스테아르산; 캡슐제의 경우, 타르타르산 또는 락토오스; 주사용 용액의 경우, 물, 알콜, 글리세린, 식물성유; 좌약제의 경우, 천연 또는 경화유 또는 왁스를 들 수 있다.

경구, 즉 식도 투여에 적합한 형태의 조성물로는 정제, 캡슐제 및 당제; 활성 성분이 수지의 방출 특성을 개질시키기 위하여 임의적으로 분산 차단층으로 코팅된 이온 교환 수지에 결합되어 있는 서방형 조성물을 들 수 있다.

효소 산화질소 신타아제는 다수의 이소형태를 갖고, 화학식 (1)의 화합물 및 그의 광학 이성질체 및 라세미체 및 그의 제약학적 허용되는 염은 브레드(Bredt) 및 시나이더(Snyder)의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci., 1990, 87, 682-685]에 기초한 방법에 따라 산화질소 신타아제 억제 활성에 대하여 선별될 수 있다.

산화질소 신타아제는 ³H-L-아르기닌을 양이온 교환 크로마토그래피에 의해 분리되어 섬광 계수기에 의해 정량화될 수 있는 ³H-L-시트룰린으로 전환시킨다.

<뉴런 산화질소 신타아제 억제 활성에 대한 선별>

효소를 래트 해마 또는 소뇌로부터 분리하였다. 수컷 스프라그-다울리 (Sprague-Dawley) 래트 (250-275 g)의 소뇌 또는 해마를 동물의 CO₂ 마취법 및 단두술 후에 제거하였다. 소뇌 또는 해마 상정액을 1 mM EDTA 완충제(25 °C에서 pH 7.2)를 갖는 50 mM 트리스(Tris)-HCl 중에서 균질화시키고, 20,000 g에서 15분 동안 원심분리시켜 제조하였다. 잔류 L-아르기닌을 도백스(Dowex) AG-50W-X8 나트륨 형태 및 수소 형태 컬럼을 통한 연속적 크로마토그래피 및 1000 g에서 30초 동안 추가로 원심분리시켜 상정액으로부터 제거하였다.

분석을 위하여, 최종 상정액 25 µl를 분석 완충제(50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 1.5 mM CaCl₂, pH 7.4) 25 µl 또는 22 °C의 완충제 중의 시험 화합물 25 µl 및 완전 분석 완충제(50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 1.5 mM CaCl₂, 1 mM DTT, 100 µM NADPH, 카모둘린 10 µg/ml, pH 7.4) 25 µl를 함유하는 (96 웰 필터 플레이트)의 96 웰 각각에 첨가하였다. 10분의 평형 기간 후에, (18 µM ¹H-L-아르기닌, 96 nM ³H-L-아르기닌 농도의) L-아르기닌 용액 25 µl를 각 웰에 첨가하여 반응을 개시하였다. 10분 후에 종료 완충제(20 mM HEPES, 2 mM EDTA, pH 5.5) 및 도백스 AG-50W-X8 200-400 메쉬의 슬러리 200 µl를 첨가하여 반응을 중지시켰다.

표지시킨 L-시트룰린을 표지시킨 L-아르기닌으로부터 각 필터 플레이트를 여과시켜 분리하고, 각각의 종료된 반응물 75 µl를 섬광 카운터 3 ml에 첨가하였다. 이어서 L-시트룰린을 섬광 계수기로 정량화하였다.

소뇌 상정액을 사용하는 전형적인 실험에서, 기초 활성은 7,000 dpm/ml의 활성을 갖는 시약 블랭크에 대하여 시료 1 ml 당 20,000 dpm만큼 증가되었다. 방법을 검증하기 위하여, 1 µM의 농도에서 산화질소 신타아제의 억제를 80 %를 제공하는 참조 기준인 N-니트로-L-아르기닌을 분석에서 시험하였다.

<내피 산화질소 신타아제 억제 활성에 대한 선별>

효소를 문헌 [Pollock 등, Proc. Natl. Acad. Sci., 1991, 88, 10480-10484]에 기초한 방법에 의해 사람의 배꼽 정맥 내피세포(HUVECs)로부터 분리하였다. HUVECs는 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 클로네틱스 코포레이션 (Clonetics Corp.)로부터 구입하여 배양기 바닥이 한 세포로 덮일 때까지 배양시켰다. 세포를 산화질소 신타아제 수율의 상당한 손실없이 계대 35-40으로 유지할 수 있다. 배양기 바닥이 세포로 덮이게 되면, 이들을 돌베코 포스페이트 완충 염수 중에 재현탁시키고, 800 rpm에서 10분 동안 원심분리시킨 후 세포 펠릿을 얼음 냉각된 50 mM 트리스-HCl, 1 mM EDTA, 10% 글리세롤, 1 mM 페닐메틸술폰닐플루오라이드, pH 4.2의 2 μ M 류핀린 중에서 균질화시켰다. 34,000 rpm에서 60분 동안 원심분리 후에, 펠릿을 20 mM CHAPS도 또한 함유하는 균질화 완충제 중에서 용해시켰다. 얼음 상에서 30분 동안 배양 후에, 현탁액을 34,000 rpm에서 30분 동안 원심분리시켰다. 생성된 상정액을 사용시까지 -80 °C에서 저장하였다.

분석을 위하여, 최종 상정액 25 μ l (12 μ M ¹H-L-아르기닌, 64 nM ³H-L-아르기닌 농도의) L-아르기닌 용액 25 μ l, 및 분석 완충제(50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 1.5 mM CaCl₂, pH 7.4) 25 μ l 또는 22 °C의 완충제 중의 시험 화합물 25 μ l를 함유하는 12개의 시험관 각각에 첨가하였다. 각 시험관에 완전 분석 완충제(50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 1.5 mM CaCl₂, 1 mM DTT, 100 μ M NADPH, 카모둘린 10 μ g/ml, pH 7.4) 25 μ l를 첨가하여 반응을 개시시키고, 10분 후에 종료 완충제(20 mM HEPES, 2 mM EDTA, pH 5.5) 2 ml를 첨가하여 반응을 중지시켰다.

표지시킨 L-시트룰린을 표지시킨 L-아르기닌으로부터 도박스 AG-50W-X8 200-400 메쉬 컬럼 상에서 크로마토그래피시켜 분리하였다. 종료된 반응 혼합물 각각의 1 ml 분량을 개개의 1 ml 컬럼에 첨가하고, 용출물을 2회의 증류수 1 ml 세척물 및 섬광 약제 16 ml로부터의 것과 합하였다. 이어서 L-시트룰린을 섬광 계수기로 정량화하였다.

전형적인 실험에서, 기초 활성은 1500 dpm/ml의 활성을 갖는 시약 블랭크에 대하여 시료 1 ml 당 5,000 dpm만큼 증가되었다. 방법을 검증하기 위하여, 1 μ M의 농도에서 산화질소 신타아제의 억제율 70-90 %를 제공하는 참조 기준인 N-니트로-L-아르기닌을 분석에서 시험하였다.

산화질소 신타아제 억제 활성에 대한 선별에서, 화합물 활성은 IC₅₀(분석에서 50 % 효소 억제를 가져오는 약제 물질의 농도)으로 표현된다. 시험 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 처음에 화합물의 1, 10 및 100 μ M 용액의 억제 활성으로부터 평가하였다. 효소를 10 μ M에서 50 % 이상 억제시킨 화합물을 IC₅₀이 측정될 수 있도록 보다 적절한 농도를 사용하여 재시험하였다.

상기 선별에서 시험하였을 때, 하기의 실시예 1 내지 6의 화합물들은 10 μ M 미만의 뉴런 산화질소 신타아제의 억제에 대한 IC₅₀ 값 및 효소의 뉴런 이소형태의 억제에 대한 양호한 선택성을 나타냈으며, 이는 이들이 특히 유용한 치료 활성을 나타내는 것으로 예상됨을 보여준다.

기타 화합물과 비교하였을 때, 화학식 (1)의 화합물 및 그의 광학 이성질체 및 라세미체 및 그의 제약학상 허용되는 염은, 이들이 덜 독성이고, 보다 더 효험이 있고, 보다 더 오래 작용되고, 보다 더 넓은 활성 범위를 갖고, 보다 더 잘 들고, 산화질소 신타아제 효소의 뉴런 이소형태에 대하여 보다 선택적이고, 보다 적은 부작용을 일으키고, 보다 용이하게 흡수되거나 또는 다른 유용한 약물학적 특성을 가질 수 있다는 이점을 갖는다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 예시된다.

<실시예 1>

N-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드 디히드로클로라이드

a) 2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 20 g (93.2 밀리몰), 포름알데히드 (물 중 37 % 용액) 50 ml 및 포름산 90 ml를 환류에서 1시간 동안 가열하고 냉각하고 얼음 상에 부었다. 반응 혼합물을 농축 수산화암모늄으로 염기성화하였다. 침전된 고상물을 수거하고 가운 에탄올 200 ml 중에 용해시키고 95 % 에탄올-농축 HCl의 혼합물로 산성화하고 생성물을 남겨 결정화하였다. 표제 화합물 18.71 g (87.8 %)을 백색 고상물로서 얻었다. 융점 256-257 °C.

b) 2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일아민 히드로클로라이드

2-메틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드를 메탄올 중에 용해시키고 10 % Pd-C의 촉매량의 존재하에 50 psi에서 수소화하였다. 1시간 후에 혼합물을 유리를 통해 여과하고 증발시켜 2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일아민 히드로클로라이드를 얻었다. 융점 137-138 °C.

c) 2-티오펜카르복시미도티오산, 에틸 에스테르, 히드로클로라이드

10 °C에서 질소하에 메틸렌 클로라이드 500 ml 중 에탄티올 28.4 g (0.45 몰)의 교반 용액에 2-티오펜카르보닐리드 50.0 g (0.45 몰)을 첨가하였다. 상기 용액을 6시간 동안 HCl 기체의 스트림으로 천천히 처리하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 가운시켰다. 에테르 200 ml를 첨가하고 백색 고상물을 결정화하였다. 고상 2-티오펜카르복시미도티오산, 에틸 에스테르, 히드로클로라이드 65.8 g을 여과에 의해 수거하고 공기 건조하였다. 융점 196-197 °C.

d) N-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드 디히드로클로라이드

95 % 에탄올 600 ml 중 2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일아민 히드로클로라이드 34.66 g을 65 °C로 가운하여 대부분의 고상물을 용해시킨 후 혼합물을 교반시키며 냉각하였다. 다음날 고상물의 미세 현탁액을 2-티오펜카르복시미도티오산, 에틸 에스테르, 히드로클로라이드 41 g으로 처리하고 23 °C에서 교반시켰다. 모든 고상물을 2시간 동안 용해시키고 4시간 동안 신규 고상물을 침전시켰다. 혼합물을 농축 염산 2 ml로 처리하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각하고 30분 동안 교반시켰다. 고상물을 여과하고 에탄

을 50 ml씩으로 2회 세척하고 공기 건조하여 N-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드 디히드로클로라이드를 얻었다. 융점 142-146 °C, MS^{m/z} 272 [M + H]⁺.

<실시예 2>

N-(2-이소프로필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드

디메틸포름아미드 100 ml 중 N-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드 7.0 g (21 밀리몰)의 교반 용액에 탄산칼륨 14.6 g (100 밀리몰)을 첨가하였다. 상기 혼합물에 2-브로모프로판 5.1 g (42 밀리몰)을 첨가한 후 혼합물을 40 °C로 72시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 500 ml에 붓고 에틸 아세테이트 100 ml씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 에틸 아세테이트 추출물을 물 200 ml로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 조 오일을 얻었고, 이를 고온 시클로헥산 250 ml 및 에틸 아세테이트 10 ml 중에 용해시켰다. 방치하여 결정화하고 여과에 의해 표제 화합물 3.2 g을 수거하였다. 융점 110-111 °C.

<실시예 3>

N-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드 히드로클로라이드

a) 2-에틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

아세트니트릴 100 ml 중 7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 5 g (30 밀리몰)에 에틸 메탄술포네이트 6.38 g (60 밀리몰) 및 탄산칼륨 5 g을 첨가하였다. 혼합물을 40 °C로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고 오일로 농축하였다. 오일을 메탄올 중에 용해시키고 이소프로판올-HCl로 처리하였다. 히드로클로라이드염 4.89 g (67 %)을 여과에 의해 수거하였다. 융점 259-260 °C.

b) 2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일아민히드로클로라이드

2-에틸-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드 4.89 g을 메탄올 250 ml 중에 용해시키고 5 % Pd-C의 촉매량의 존재하에 50 psi에서 수소화시켰다. 1시간 후에 혼합물을 유리를 통해 여과하고 오일로 증발시켜 다음 단계에서 즉시 사용하였다.

c) N-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드 히드로클로라이드

이소프로판올 25 ml 중 2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일아민 히드로클로라이드 2.48 g (10 밀리몰)에 2-티오펜카르복시미도티오산, 메틸 에스테르, 히드로요오다이드 5.68 g (20 밀리몰)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C로 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 50 ml에 이어 염기성 물 150 ml에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 100 ml씩으로 3회 세척하였다. 추출물을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하고 여과하고 오일로 농축하였고, 이를 방치하여 결정화하였다. 고상물을 에테르 중에 용해시키고 이소프로판올-HCl로 처리하였다. 고상물 1.41 g (49 %)을 여과에 의해 수거하였다. 융점 122-126 °C.

<실시예 4>

N-(2-프로필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드 디히드로클로라이드

a) 7-니트로-2-프로필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 3a)와 유사 방법으로 7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 5 g (30 밀리몰) 및 1-브로모프로판 7.36 g (60 밀리몰)으로부터 제조하였다. 히드로클로라이드염 3.29 g (43 %)을 얻었다. MS^{m/z} 221 [M + H]⁺.

b) 2-프로필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일아민 히드로클로라이드

7-니트로-2-프로필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드 (실시예 4a,) 3.29 g (13 밀리몰)을 실시예 3b)에 기재된 방법을 사용하여 수소화하였다. 이에 따라 얻은 표제 화합물 히드로클로라이드염 3.07 g (100 %)을 다음 단계에 즉시 사용하였다.

c) N-(2-프로필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드 디히드로클로라이드

DMF 30 ml 중 2-프로필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일아민 히드로클로라이드 3.07 g (13 밀리몰)을 실시예 3c)의 방법에 따라 2-티오펜카르복시미도티오산, 메틸 에스테르, 히드로클로라이드 2.84 g (10 밀리몰)으로 처리하였다. 고상물 1.28 g (43 %)을 에테르로부터 결정화하였다. MS^{m/z} 300 [M + H]⁺. 에탄올 중 고상물을 용해시키고 에탄올 HCl로 처리하고 에틸 아세테이트로 분쇄하여 디히드로클로라이드염 0.86 g (73 %)을 얻었다. 융점 241-243 °C.

<실시예 5>

N-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-3-티오펜카르복시미다미드 디히드로클로라이드

a) 3-티오펜카르복시미도티오산, 메틸 에스테르, 히드로클로라이드

표제 화합물을 3-티오펜카르보티오아미드 및 메틸 요오다이드로부터 국제 특허 공보 제95/05363호의 실시예 1d)에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

b) N-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-티오펜카르복시미다미드 디히드로클로라이드

N-에틸-2-피롤리딘은 10 ml 중 2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일아민 히드로클로라이드 1.5 g (7.55 밀리몰) 및 3-티오펜카르복시미도티오산, 메틸 에스테르, 히드로요오다이드 2.69 g (9.44 밀리몰)의 혼합물을 50 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 얻어진 고상 물질을 이소프로판올 50 ml로 처리하고 물

중에 용해시키고 농축 수산화암모늄으로 염기성화시키고 클로로포름으로 2회 추출하였다. 한데 합한 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시키고 잔류물을 에탄올-HCl로 처리하여 표제 화합물 1.37 g (52 %)을 얻었다. MS m/z 272 [M + H]⁺.

<실시예 6>

N-(2-부틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드

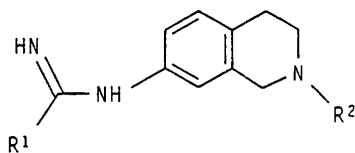
N-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드 3.0 g (9 밀리몰) 및 1-클로로부탄 1.67 g (18 밀리몰)을 95 % 에탄올을 용매로서 사용하는 것을 제외하고는 실시예 2의 방법에 따라 반응시켰다. 이에 따라 얻은 조 오일을 10 % 메탄올-클로로포름으로 용출하며 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 오일 1.12 g (40 %)을 얻었고, 이를 고온 헥산으로부터 결정화하였다. 용점 95-96 °C.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (1)의 화합물 및 그의 광학 이성질체 및 라세미체 및 그의 제약학상 허용되는 염.

<화학식 1>



상기 식 중, R¹은 2-티에닐 또는 3-티에닐 고리를 나타내고,

R²는 C 1 내지 4 알킬을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 2-티에닐을 나타내는 화학식 (1)의 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R²가 메틸을 나타내는 화학식 (1)의 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R¹이 2-티에닐을 나타내고, R²가 메틸을 나타내는 화학식 (1)의 화합물.

청구항 5

N-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드,

N-(2-이소프로필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드,

N-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드,

N-(2-프로필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드,

N-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-3-티오펜카르복시미다미드,

N-(2-부틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드인 화학식 (1)의 화합물, 또는 이들 중 어느 하나의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 이들 중 어느 하나의 제약학상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (1)의 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항 기재의 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 임의적으로는 제약학상 허용되는 희석제 또는 담체와의 혼합물로서 포함하는 제약 제제.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항 기재의 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 L-도파와 함께, 또는 아편 진통제, 특히 모르핀과 함께, 임의로는 제약학상 허용되는 희석제 또는 담체와의 혼합물로서 포함하는 제약 제제.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항 기재의 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 치료 유효량을 산화질소 신타아제 활성의 억제에 유리한 질병 또는 상태

를 앓거나 또는 여기에 걸리기 쉬운 사람에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 사람의 질병 또는 상태의 치료 또는 상기 사람의 질병 또는 상태의 위험의 감소 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 억제되는 것이 주로 산화질소 신타아제의 뉴런 이소형태인 것인 치료 방법.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항 기재의 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 치료 유효량을, 저산소증 또는 발작 또는 허혈 또는 신경변성 상태 또는 정신분열증 또는 통증 또는 편두통, 또는 아편제 및 디아제핀에 대한 내성, 또는 약제 탐닉을 앓거나 또는 여기에 걸리기 쉬운 사람에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 저산소증 또는 발작 또는 허혈 또는 신경변성 상태 또는 정신분열증 또는 통증 또는 편두통의 치료 또는 상기 상태의 위험의 감소, 또는 아편제 및 디아제핀에 대한 내성의 예방 및 역전, 또는 약제 탐닉의 치료 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 치료하고자 하는 상태가 저산소증, 허혈, 발작, 헌팅톤병, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 정신분열증 및 통증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 치료하고자 하는 상태가 발작인 것인 치료 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 치료하고자 하는 상태가 근위축성 측색 경화증인 것인 치료 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 치료하고자 하는 상태가 통증인 것인 치료 방법.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 치료하고자 하는 상태가 헌팅톤병인 것인 치료 방법.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 치료하고자 하는 상태가 파킨슨병인 것인 치료 방법.

청구항 18

제12항에 있어서, 상기 치료하고자 하는 상태가 정신분열증인 것인 치료 방법.

청구항 19

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항 기재의 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 치료 유효량을 아편 진통제, 특히 모르핀과 함께, 통증을 앓거나 또는 통증을 앓을 위험이 있는 사람에게 투여하는 것을 포함하는 통증의 치료 또는 통증을 앓을 위험의 감소 방법.

청구항 20

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항 기재의 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 치료 유효량을 L-도파와 함께, 파킨슨병을 앓거나 또는 파킨슨병을 앓을 위험이 증가되어 있는 사람에게 투여하는 것을 포함하는 파킨슨병의 치료 방법.

청구항 21

산화질소 신타아제 활성의 억제가 유리한 사람의 질병 또는 상태의 치료 또는 예방용 의약의 제조에 있어서, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항 기재의 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도.

청구항 22

제21항에 있어서, 억제되는 것이 주로 산화질소 신타아제의 뉴런 이소형태인 것인 용도.

청구항 23

저산소증 또는 발작 또는 허혈 또는 신경변성 상태 또는 정신분열증 또는 통증 또는 편두통의 치료 또는 예방, 아편제 및 디아제핀에 대한 내성의 예방 및 역전 또는 약제 탐닉의 치료용 의약의 제조에 있어서, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항 기재의 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 상태가 저산소증, 허혈, 발작, 근위축성 측색 경화증, 헌팅톤병, 파킨슨병, 정신분열증 및 통증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 상태가 발작인 것인 용도.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 상태가 근위축성 측색 경화증인 것인 용도.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 상태가 통증인 것인 용도.

청구항 28

제24항에 있어서, 상기 상태가 헌팅톤병인 것인 용도.

청구항 29

제24항에 있어서, 상기 상태가 파킨슨병인 것인 용도.

청구항 30

제24항에 있어서, 상기 상태가 정신분열증인 것인 용도.

청구항 31

통증의 치료 또는 예방용 의약의 제조에 있어서, 아편 진통제, 특히 모르핀과 함께 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항 기재의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도.

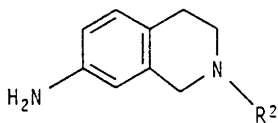
청구항 32

파킨슨병의 치료 또는 예방용 의약의 제조에 있어서, L-도파와 함께 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항 기재의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 광학 이성질체 또는 라세미체 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도.

청구항 33

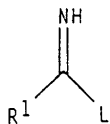
(a) 하기 화학식 (II)의 대응 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 산 부가염과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조하거나,

<화학식 II>



(상기 식 중, R²는 제1항에서 정의한 바와 같음)

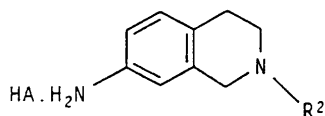
<화학식 III>



(상기 식 중, R¹은 제1항에서 정의한 바와 같고, L은 이탈기임)

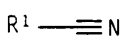
(b) 하기 화학식 (IV)의 대응 화합물을 하기 화학식 (V)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조하거나,

<화학식 IV>



(상기 식 중, R²는 제1항에서 정의한 바와 같고, HA는 산임)

<화학식 V>

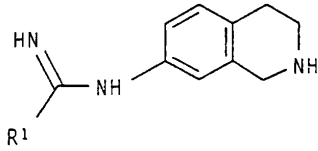


(상기 식 중, R¹은 제1항에서 정의한 바와 같음)

(c) 하기 화학식 (VI)의 화합물을 하기 화학식 (VII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조하

거나, 또는

<화학식 VI>



(상기 식 중, R^1 은 제1항에서 정의한 바와 같음)

<화학식 VII>

$R^2 - L$

(상기 식 중, R^2 는 제1항에서 정의한 바와 같고, L은 이탈기임)

(d) 화학식 (VI)의 화합물을 포름알데히드 및 포름산과 반응시켜 R^2 가 메틸을 나타내는 화학식 (I)의 화합물을 제조하고,

바람직하거나 또는 필요한 경우 생성된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 다른 염을 그의 제약학상 허용되는 염으로 전환시키거나 또는 그 반대로 전환시키고, 바람직한 경우 생성된 화학식 (I)의 화합물을 그의 광학 이성질체로 전환시키는 것을 포함하는, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항 기재의 화학식 (I)의 화합물 및 그의 광학 이성질체 및 라세미체 및 그의 제약학상 허용되는 염의 제조 방법.